



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CAMPUS II – AREIA-PB**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**LUCAS BESERRA DE CARVALHO**

**NEFROPATIA MEDICAMENTOSA EM BEZERROS ATENDIDOS NO  
HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**

**AREIA**  
**2019**

**LUCAS BESERRA DE CARVALHO**

**NEFROPATIA MEDICAMENTOSA EM BEZERROS ATENDIDOS NO  
HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como  
requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em  
Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Paraíba.

**Orientadora:** Profa. Dra. Sara Vilar Dantas Simões.

**AREIA**

**2019**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

C331n Carvalho, Lucas Beserra de.  
Nefropatia Medicamentosa Em Bezerros Atendidos No  
Hospital Veterinário Da Universidade Federal Da Paraíba  
/ Lucas Beserra de Carvalho. - Areia, 2019.  
40 f. : il.

Orientação: Sara Vilar Dantas Simões.  
Monografia (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Nefropatias. 2. Fármacos. 3. Neonatos. I. Simões,  
Sara Vilar Dantas. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

LUCAS BESERRA DE CARVALHO

NEFROPATIA MEDICAMENTOSA EM BEZERROS ATENDIDOS NO HOSPITAL  
VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Medicina Veterinária pela  
Universidade Federal da Paraíba.

**Orientadora:** Profa. Dra. Sara Vilar Dantas  
Simões.

Aprovado em: 21/10/2019

BANCA EXAMINADORA

Sara Vilar Dantas Simões

Profa. Dra. Sara Vilar Dantas Simões (Orientadora)  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Ricardo Barbosa de Lucena

Prof. Dr. Ricardo Barbosa de Lucena  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Walter Henrique Cruz Pequeno

M.V. Walter Henrique Cruz Pequeno  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

*Este trabalho de pesquisa é inteiramente dedicado aos meus pais. Os dois maiores incentivadores das realizações dos meus sonhos. Muito obrigado.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por sempre me acompanhar nos momentos que eu sentia mais dificuldade em prosseguir e me dar coragem para superar todos os obstáculos.

Aos meus pais, Josemar Beserra de Carvalho e Maria Lúcia da Conceição Carvalho que apesar do medo em me deixar caminhar com meus pés e traçar meus caminhos, sempre me encorajaram e cuidaram de mim. Minha mãe por ser meu incentivo nas horas mais difíceis, de desânimo e cansaço. Ao meu pai que apesar de todas as dificuldades sempre me fortaleceu e fez de tudo para que eu pudesse estudar. Saibam que vocês são os principais responsáveis pelo meu sucesso e que sem vocês nada disso seria possível. Vocês são a força que me leva adiante.

Agradeço a meus irmãos Leandro e Ruan que quando estamos juntos só da briga, mas quando estou longe de casa morro de saudades de vocês dois. Disseram-me uma vez que eu sou um exemplo para vocês dois, meus irmãos. Gosto muito de vocês e espero estar cumprindo um bom papel.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que permitiram que eu pudesse ter acesso a um mundo novo cheio de conhecimentos e oportunidades e experiências.

Agradeço a minha professora e orientadora Prof. Dr<sup>a</sup> Sara Vilar Dantas Simões por me ensinar não somente o conhecimento técnico-científico, mas também auxiliar no meu crescimento pessoal e profissional, por me demonstrar que devemos sempre nos esforçar pra fazer o nosso melhor até mesmo nas coisas mais simples. Pelos puxões de orelha durante toda a minha graduação. Meu muito obrigado por ser a minha principal referência de ser humano dentro da instituição. Vou sempre levar comigo seus ensinamentos.

Agradeço ao professor Artur pela paciência, por confiar em mim e me ajudar no desenvolvimento de várias atividades, a experiência que adquiri com o senhor foram incalculáveis e sensacionais. Obrigado por fazer jus ao título de professor

Agradeço ao meu grande amigo Anderson “Jacboy” por toda paciência em me ajudar de diversas formas, pelos momentos de estudo e descontração no “calabouço”, pelas palhaçadas no “Jacmóvel” descendo a serra de Areia cantando “Raça Negra” e “Vitor Santos”, nos almoços no fogão de duas bocas que só funcionava uma, por repassar suas experiências de vida comigo, por ter sido meu

irmão de outra mãe, a você devo muito meu grande amigo, você é luz e vou te levar sempre comigo.

Aos meus amigos Thó, Felipe e Joelson que muito me ajudaram na graduação e no dia-a-dia, me dando conselhos importantes e enfrentando as dificuldades e perrengues da vida juntos, mas também indo pra festas comigo em Areia e em Guarabira e Felipe dizendo que festa não tem futuro e que a gente devia ir pra igreja, mas mesmo assim nos fomos pra uma festa e andamos 4km a pé de volta pra casa às 5 da manhã tentando segurar thó que estava correndo no meio pista.

Agradeço a irmã que ganhei de presente em Areia e que vou levar por toda a vida, Isabela Regina “a maga do dedão”, obrigado por aguentar minha chatice durante esses cinco anos e sempre comprar as minhas loucuras, principalmente quando a gente se perdeu num sítio longe de casa, na chuva, sem combustível e sinal de celular. Dentre outras presepadas. São esses momentos que eu quero levar comigo para sempre.

Agradeço a minha amiga Kamila que mora comigo e a todos do “jandir’s house” pela amizade e por todos os momentos que passamos juntos, vocês fizeram com que minha caminhada fosse mais fácil.

Agradeço a minha namorada, pelo companheirismo e paciência comigo quando eu estava mais sobrecarregado e estressado e por sempre me dar orientações para que eu fizesse o certo, sempre me incentivando a crescer.

Agradeço aos quatro residentes da clínica de grandes, Igor, Walter, Marcelo e Kaliane, por sempre me ajudarem e confiarem em mim. Saibam que vocês foram fundamentais na minha formação profissional, mas também como ser humano. Agradeço aos técnicos, Ruy e Karla por todos os ensinamentos a mim repassados.

Agradeço a todos do projeto de extensão por confiarem em mim e permitirem que eu passasse a vocês meu conhecimento e que eu aprendesse com vocês também, saibam que muito me ajudaram.

Com certeza faltam nomes, mas aos que não estão aqui e me ajudaram e contribuíram para minha formação, saibam que vou guardar todos no coração. Obrigado pela convivência.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Bovino Nelore apresentando letargia .....	23
Figura 2: Presença de úlcera na cavidade oral em região de pulvino dentário .....	24
Figura 3: (A) palidez difusa acentuada bilateral. (B) palidez de cortical e congestão de região medular .....	25
Figura 4: Bovino mestiço com baixo escore corporal e apresentando apatia .....	26
Figura 5: Rim bovino. (A) vista convexa apresentando palidez difusa acentuada. (B) vista côncava apresentando palidez difusa acentuada de lóbulos e hilo. (C) corte longitudinal demonstrando palidez e perda da relação corticomedular. (D) acometimento bilateral .....	27
Figura 6: Numerosos túbulos demonstram ausência de células. Na luz dos túbulos são vistos cilindros granulados e grande quantidade de células necróticas. Notam-se túbulos em processo de regeneração. O interstício apresenta extensas áreas de fibrose.....	29



## **RESUMO**

As afecções renais não estão entre as patologias mais relatadas nos ruminantes de forma geral. Porém, quando acometidos, o prognóstico do paciente torna-se reservado a desfavorável, haja vista as diversas funções desempenhadas por eles. Portanto, são necessários conhecimentos a respeito dos sinais clínicos, achados laboratoriais, histológicos e necropsia, mecanismos das lesões para que novos casos sejam evitados. Nesse trabalho objetivou-se, inicialmente, apresentar um referencial teórico sobre os aspectos anatômicos, fisiológicos, semiológicos, clínico-patológicos e histológicos das lesões causadas por alguns antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais. Foram analisadas fichas clínicas e laudos de necropsia de três animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba com diagnóstico de doença renal. Os achados clínicos e histológicos dos animais analisados foram bastante semelhantes entre si e característicos de lesão tubular renal, como a poliúria, polidipsia e a anemia em quadros mais crônicos, os achados histológicos apresentaram palidez difusa acentuada do parênquima renal e necrose tubular com desprendimento das células tubulares para o seu lúmen. Através dos achados pôde-se sugerir que o quadro clínico dos animais estava relacionado com uso indiscriminado dos fármacos supracitados.

**Palavras-Chave:** Nefropatias. Neonatos. Fármacos.

## **ABSTRACT**

Renal disorders are not among the most reported pathologies in ruminants in general. However, when affected, the patient's prognosis becomes reserved for unfavorable, considering the various functions performed by them. Therefore, knowledge about clinical signs, laboratory, histological and necropsy findings, mechanisms of injuries is necessary for new cases to be avoided. This work aimed, initially, to present a theoretical reference on the anatomical, physiological, semiological, clinical-pathological and histological aspects of injuries caused by some non-steroidal antibiotics and anti-inflammatory drugs. Clinical records and necropsy reports of three animals seen at the Veterinary Hospital of the Federal University of Paraíba with a diagnosis of kidney disease were analyzed. The clinical and histological findings of the animals analyzed were quite similar to each other and characteristic of renal tubular injury, such as polyuria, polydipsia and anemia in more chronic conditions, the histological findings showed marked diffuse pallor of the renal parenchyma and tubular necrosis with detachment of cells tubular to their lumen. Through the findings, it was possible to suggest that the clinical condition of the animals was related to the indiscriminate use of the aforementioned drugs.

**Keywords:** Nephropathies. Neonates. Drugs.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1 ASPECTOS ANATÔMICOS.....	14
2.2 ASPECTOS FISIOLÓGICOS.....	15
2.3 ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS.....	17
2.4 ASPECTOS SEMIOLÓGICOS.....	17
2.5 ACHADOS LABORATORIAIS.....	20
2.6 ACHADOS HISTOLÓGICOS .....	21
<b>3 RELATO DE CASO .....</b>	<b>23</b>
3.1 CASO 1 .....	23
3.2 CASO 2.....	25
3.3 CASO 3.....	28
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Embora as afecções do sistema renal não estejam entre as enfermidades mais comumente relatadas em ruminantes, quando acometido, o prognóstico do paciente torna-se reservado a desfavorável, haja vista as diversas funções desempenhadas por eles. Em um estudo retrospectivo realizado por Silva (2018) no Hospital Veterinário da Universidade Federal da Paraíba foi identificado que de 311 bovinos atendidos, apenas 14 animais tiveram acometimento no sistema urinário e apenas cinco animais diagnosticados com insuficiência renal. O retardo no diagnóstico proveniente da negligência e falta de informação por parte dos criadores leva a casos crônicos de doença renal de difícil reversão.

Os rins são órgãos duplos situados na porção posterior da parede abdominal envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, apresentando uma zona cortical e uma zona medular. Cada rim tem uma borda convexa e outra côncava, na qual se situa o hilo; este contém vasos, nervos e os cálices que recebem a urina e se unem para formar a pélvis renal, que é a parte superior dilatada do ureter (KONIG; LIEBICH, 2012; VERLANDER, 2014).

Além da regulação do volume e composição dos líquidos orgânicos, os rins desempenham importantes funções em relação ao equilíbrio ácido-básico e a excreção dos resíduos do metabolismo (ureia, ácido úrico, creatinina, produtos da degradação da hemoglobina). Outras funções essenciais, reconhecidas mais recentemente, incluem a secreção de substâncias que influenciam no controle da pressão sanguínea sistêmica (renina), na produção de células vermelhas do sangue (eritropoietina), no metabolismo do cálcio e fósforo (forma ativa da vitamina D) e a eliminação de substâncias estranhas do organismo (drogas, pesticidas, aditivos alimentares etc.) (KONIG; LIEBICH, 2012; KLEIN, 2014).

Os rins têm características que permitem o acúmulo de nefrotoxinas, tais como: grande vascularização; o túbulo renal proximal tem uma grande área para a ligação e transporte das toxinas para o interior do epitélio renal; e a reabsorção do filtrado glomerular aumenta progressivamente a concentração das nefrotoxinas filtradas e secretadas para o lúmen tubular (GUO E NZERUE, 2002; FANOS E CUZZOLIN, 2008).

Muitos fármacos podem causar danos renais, e alguns deles podem causar mais do que um tipo de dano. Os rins são órgãos vulneráveis à ação tóxica dos

fármacos, uma vez que são a via de eliminação de muitos deles, sendo muitas vezes expostos a grandes concentrações destes ou dos seus metabólitos ou de ambos (GUO E NZERUE, 2002; FANOS E CUZZOLIN, 2008).

Na rotina do Setor de Grandes Animais do Hospital Veterinário da UFPB tem sido observada a ocorrência de insuficiência renal em bezerros, e devido à importância desse sistema torna-se fundamental que seja realizado um estudo sobre os aspectos epidemiológicos, etiológicos e patológicos das disfunções renais, pois há a suspeita de que essas disfunções estejam relacionadas ao uso de fármacos, que possuem potencial nefrotóxico, se forem usados de forma inadequada, para tratar processos mórbidos primários. O esclarecimento das causas das disfunções renais, a apresentação dos mecanismos lesivos a esses órgãos e a divulgação deste estudo fornecerá informações que poderão prevenir o surgimento de casos futuros e auxiliar no diagnóstico precoce de casos futuros.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ASPECTOS ANATÔMICOS

Os rins são órgãos duplos situados na porção posterior da parede abdominal envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo denso e apresentando uma zona cortical e uma zona medular. Cada rim tem uma borda convexa e outra côncava, na qual se situa o hilo; este contém vasos, nervos e os cálices que recebem a urina e se unem para formar a pélvis renal, que é a parte superior dilatada do ureter (KONIG; LIEBICH, 2012; VERLANDER, 2014).

Conforme Konig e Liebich (2012), no bovino, o rim esquerdo está localizado atrás do rim direito. Este último se encontra imediatamente retroperitoneal e, por isso, pode ser deslocado muito pouco embaixo da coluna. O rim esquerdo está pendurado num mesentério com a largura de uma das mãos e, assim, é deslocado para a direita, conforme o enchimento do rúmen. Em direção craniocaudal, o rim direito estende-se da décima segunda vértebra torácica até a terceira vértebra lombar, já o rim esquerdo da terceira a quinta vértebras lombares. (GRUNDER, 1993).

Os rins são organizados funcional e anatomicamente em lóbulos. Cada lóbulo representa um conjunto de néfrons separados pelos raios medulares. Os lóbulos renais não devem ser confundidos com os lobos renais. Cada lobo é representado por uma pirâmide renal (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

O rim bovino possui forma oval irregular de coloração pardo-avermelhada e sua superfície apresenta fissuras que dividem o órgão em diversos lobos. A margem medial do rim possui uma depressão chamada de hilo renal (hilus renalis), por onde se comunica com diversas estruturas, como os ureteres, artéria renal, veia renal, vasos linfáticos e os nervos. Nos bovinos existem cerca de 4.000.000 de néfrons (KONIG; LIEBICH, 2012).

O sangue é transportado até cada rim por uma artéria renal, e o sangue venoso sai de cada rim por uma veia renal. A artéria renal origina-se diretamente a partir da aorta, e a veia renal desemboca diretamente na veia cava caudal (REECE, 2017).

Ao chegar ao rim, a irrigação sanguínea se ramifica no parênquima renal em artéria interlobar (a qual irá suprir o lobo renal, a junção corticomedular e a região cortical) e, por fim, em capilares glomerulares (JERICÓ, 2017)

O parênquima renal é dividido em córtex e medula. A relação corticomedular é de aproximadamente 1:2 ou 1:3 nos animais domésticos. Normalmente, o córtex é radialmente estriado e de coloração vermelho-marrom. A medula renal é cinza-pálido e tem, nos bovinos, múltiplas papilas renais. A medula geralmente pode ser dividida em uma zona externa, a porção mais próxima ao córtex, e uma interna, que se situa mais próximo à pelve. As papilas são circundadas por cálices menores que coalescem para formar cálices maiores, que se esvaziam na pelve renal onde a urina é coletada antes de entrar nos ureteres (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

A unidade funcional do rim é o néfron, que inclui o corpúsculo renal (glomérulo contido na cápsula de Bowman) e um sistema tubular que inclui os túbulos contorcidos proximais, a alça de Henle, e o túbulo contorcido distal, que termina nos túbulos coletores (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

O glomérulo é um conjunto de tufo contorcidos dos capilares recobertos por uma camada de endotélio fenestrado, mantidos juntos por uma estrutura de suporte de células em uma matriz glicoproteica, o mesângio. O fluido que é filtrado através do glomérulo para o espaço capsular é chamado de filtrado glomerular, e chega após a passagem através da membrana de filtração glomerular. Esse ultrafiltrado de plasma (urina primária), que contém água, íons, glicose e albumina, passa para o espaço capsular e se esvazia no túbulo contorcido proximal, no polo urinário (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

## 2.2 ASPECTOS FISIOLÓGICOS

O rim é um órgão encarregado de um conjunto diversificado de funções na manutenção da homeostase. Em mamíferos, os dois rins recebem cerca de 25% do débito cardíaco (CUNNINGHAM, 2007). Eles são responsáveis pela formação de urina com o propósito de eliminar os resíduos metabólicos. Contribuem substancialmente para a manutenção da homeostasia ácido-básica por meio da reabsorção de bicarbonato. Conservação de água através da reabsorção pelos túbulos contorcidos proximais, mecanismo contracorrente da alça de Henle, atividade do hormônio antidiurético nos túbulos distais e do gradiente de ureia na

medula, fazendo com que o sistema tubular seja capaz de absorver 99% da água do filtrado glomerular. A manutenção da concentração extracelular normal do íon potássio através da reabsorção passiva nos túbulos proximais e secreção tubular nos túbulos distais, sob a influência da aldosterona. Controle da função endócrina através de três eixos hormonais: renina-angiotensina, mais importante, mas também eritropoietina e vitamina D. A eritropoietina, produzida nos rins em resposta à reduzida tensão de oxigênio, é liberada para a circulação sanguínea e estimula a medula óssea a produzir eritrócitos. A vitamina D é convertida nos rins na forma mais ativa (1,25-di-hidroxicolecalciferol), que facilita a absorção de cálcio pelo intestino (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

A taxa de filtração glomerular (TFG) por néfron é definida como o processo unitário de filtração glomerular, o qual é influenciado por quatro importantes fatores. A diferença de pressão hidráulica por meio das paredes glomerulares é o primeiro fator, seguido pela concentração de proteínas plasmáticas (pressão oncótica), pelo fluxo plasmático glomerular e pelo seu coeficiente de ultrafiltração. Ainda, o controle da pressão hidráulica intraglomerular é regulado pelas arteríolas aferentes e eferentes (JERICÓ, 2017).

O túbulo contorcido proximal é responsável por absorver a totalidade de glicose e aminoácidos presentes no filtrado glomerular e cerca de 70% da água, bicarbonato e do cloreto de sódio, além de absorver íons de cálcio e fosfato. Nesse contexto, evidencia-se que a glicose, aminoácidos e os íons são absorvidos por transporte ativo, enquanto que a água acompanha de forma passiva essas substâncias (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2013).

A alça de Henle participa da retenção de água. Ela cria um gradiente de hipertonidade no interstício medular que influencia a concentração da urina, à medida que ela passa pelos ductos coletores. Embora o segmento delgado descendente da alça de Henle seja completamente permeável à água, o segmento ascendente inteiro é impermeável à água. No segmento espesso ascendente, o cloreto de sódio é transportado ativamente para fora da alça, para estabelecer o gradiente medular já mencionado e que é necessário para concentrar a urina (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2013).

É no túbulo contorcido distal que se encontra a mácula densa, responsável por identificar o conteúdo iônico e o volume de água no fluido tubular, e produzir



moléculas sinalizadoras que promovem a liberação da enzima renina na circulação (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2013).

O aparelho justaglomerular é constituído por uma conjunção de arteríola aferente, arteríola eferente e túbulo contorcido distal próximo ao glomérulo. Neste local, existem células especializadas tanto na arteríola aferente quanto no túbulo. Estas células, denominadas células da mácula densa, respondem a alterações na velocidade do fluxo e na composição do líquido tubular, além disso, controlam a liberação de renina pelas células granulares especializadas que contém renina na arteríola aferente. O aparelho justaglomerular é importante no controle do fluxo sanguíneo para o néfron e no controle da taxa de filtração glomerular (RANG; DALE, 2007).

### 2.3 ASPECTOS SEMIOLÓGICOS

Para examinar os rins, deve ser feito exame físico de ambos os órgãos, sempre que possível, e também do seu produto mais acessível - a urina. Os exames complementares dos rins incluem tanto avaliações feitas por inspeção e palpação, como exames laboratoriais e provas de função renal (FEITOSA, 2014).

A palpação da estrutura é realizada pela via retal. Apenas o rim esquerdo pode ser palpado, situando-se na posição medial, ao nível da terceira a quinta vértebra lombar. Nesse procedimento, devem ser observadas eventuais aderências com áreas adjacentes, quantidade e consistência do tecido adiposo subcapsular, tamanho do rim e de seus lobos individualmente, seu estado superficial e delimitação entre os lobos, sensibilidade à dor ou consistência incomum (GRUNDER, 1993; FEITOSA; BENESI, 2014).

### 2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS

Os sinais clínicos mais comuns na insuficiência renal são a polidipsia, poliúria, anorexia, letargia, edema no subcutâneo, úlceras orais, intolerância ao exercício, decúbito frequente e diarreia (RADOSTITS *et al.*, 2002).

A doença renal crônica (DRC) resulta da perda gradativa e irreversível de néfrons, que culmina no comprometimento das funções metabólica, endócrina e excretória dos rins (JERICÓ, 2017).

A dificuldade em detectar a causa primária da DRC se deve aos mecanismos compensatórios que são limitados, independente da causa inicial, os néfrons viáveis tentarão compensar por hiperfunção a função daqueles néfrons que foram perdidos e a interdependência funcional de cada componente do néfron (JERICÓ, 2017).

A alteração funcional do rim ocorre quando há perda de mais de 66 % a 75% dos néfrons, comprometendo a manutenção dos equilíbrios hidroeletrolítico e ácido-básico e da capacidade de excreção de produtos resultantes do metabolismo, além de interferir na síntese de várias substâncias (NICHOLS, 2001).

A doença renal crônica pode ser definida como lesão renal por pelo menos três meses, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular ou com redução da taxa de filtração glomerular em mais de 50%, e que seja persistente por pelo menos três meses, acompanhada de mecanismos compensatórios, a fim de preservar a função renal (JERICÓ, 2017).

A insuficiência renal crônica frequentemente resulta em produção reduzida de eritropoietina, causando anemia arregenerativa. O aumento da fragilidade eritrocitária também contribui para a anemia (CARLTON; McGAVIN, 1998).

As doenças renais podem acometer os glomérulos, túbulos, o tecido intersticial e/ou vasos sanguíneos, e as afecções podem ter origem hereditária, infecciosa, tóxica (toxinas endógena ou exógena), ser imunomediada, por desequilíbrios eletrolíticos e traumáticos (POLZIN, 2008).

No geral, as alterações encontradas nos exames histopatológicos realizados em animais com DRC são inespecíficas, pois se trata de lesões que foram evoluindo progressivamente por perda gradativa dos néfrons e, assim, podem ser observadas: nefrite tubulointersticial linfoplasmocítica de grau variado, fibrose, hipertrofia do epitélio tubular, mineralização intersticial e da membrana basal tubular e glomeruloesclerose (JERICÓ, 2017).

Os rins são órgãos vulneráveis à ação tóxica dos fármacos uma vez que são a via de eliminação de muitos fármacos administrados, sendo muitas vezes expostos a grandes concentrações destes ou dos seus metabólitos (GUO e NZERUE, 2002; FANOS e CUZZOLIN, 2008). Na maioria das vezes, as nefropatias induzidas por fármacos causam lesões em túbulos e interstício e, raramente, lesões vasculares (JERICÓ, 2017).

Suas características são favoráveis ao surgimento de lesões, uma vez que são muito vascularizados, o túbulo contorcido proximal tem uma grande área para a

ligação e transporte das toxinas para o interior do epitélio renal, e a absorção do filtrado glomerular aumenta progressivamente a concentração das nefrotoxinas filtradas e secretadas para o lúmen tubular (GUO e NZERUE, 2002; FANOS e CUZZOLIN, 2008).

Os aminoglicosídeos integram uma classe de antibióticos muito usados numa variedade de infecções causadas por bactérias gram-positivas e negativas, e dentre todos desta, a gentamicina é a que tem sido usada com mais frequência. A nefrotoxicidade causada por esta classe de antibióticos manifesta-se clinicamente por disfunção da excreção renal não-oligúrica ou até poliúria, acompanhada por um aumento da concentração plasmática de creatinina, ureia e outros produtos metabólicos do organismo, proteinúria, enzimúria, aminoacidúria, glicosúria e alterações eletrolíticas como a hipocalcemia e hipomagnesemia (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A gentamicina induz a redução do fluxo sanguíneo renal, que é consequência do aumento da resistência da vascularização renal, provocando uma diminuição da taxa de filtração glomerular e sensibilizando às células tubulares para a morte celular através da redução de oxigênio e de ATP disponível (LOPEZ-NOVOA *et al.*, 2011; QUIROS *et al.*, 2010).

A sulfadiazina também pode causar danos renais, normalmente falha renal aguda através da formação de cálculos renais e obstrução do trato urinário ou através de nefrite intersticial aguda e necrose tubular (CATALANO-PONS *et al.*, 2004).

A toxicidade induzida por anti-inflamatório não esteroideal (AINE) é geralmente atribuída ao bloqueio da atividade da COX-1 e COX-2. Como estas se encontram presentes nos rins, todas as classes de AINEs podem causar, em maior ou menor grau, lesão ao órgão (WHELTON, 2001; *apud* MICHELIN *et al.*, 2006).

No interior do rim, as prostaglandinas (PGs) regulam a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular através das suas propriedades vasodilatadoras, em oposição à ação vasoconstritora de substâncias, tais como a angiotensina II, catecolaminas, vasopressina e endotelina (FANOS e CUZZOLIN, 2008). A inibição desses mecanismos promovidos pelas PGs, através dos AINEs tende a diminuir a perfusão renal e redistribuir o fluxo sanguíneo, e na hipovolemia, há o estímulo do sistema renina-angiotensina, ocorrendo vasoconstrição e retenção de sódio e água, processo que termina em desordens como distúrbios hidroeletrólíticos, síndrome

nefrótica e, em certas condições, insuficiência renal aguda (EJAZ, 2004; *apud* MELGAÇO, *et al.*, 2010).

## 2.5 ACHADOS LABORATORIAIS

O diagnóstico da insuficiência renal é feito através do exame físico e específico, aliado ao histórico do animal juntamente com a bioquímica sérica e urinálise (RADOSTITS *et al.*, 2002).

Os testes de função renal avaliam a capacidade funcional dos rins e, em geral, medem o fluxo sanguíneo para os rins, filtração glomerular e função tubular. Esses testes podem ser feitos no sangue, urina ou em ambos (RADOSTITS *et al.*, 2002).

A urinálise, particularmente a densidade específica em conjunto com as concentrações plasmáticas de ureia e creatinina, proporciona uma indicação da função tubular renal (DUNN, 2001).

Durante a urinálise ou até mesmo no teste rápido da fita, pode-se observar a presença de proteína na urina. A proteinúria, mesmo isoladamente, está associada à progressão de doenças renais, por consequência na diminuição da taxa de filtração glomerular, ocasionada por danos nos próprios néfrons (THRALL *et al.*, 2015).

O cálculo da depuração renal da creatinina, ureia nitrogenada e eletrólitos, associado com a atividade de certas enzimas na urina, são um indicador mais sensível de lesão no tecido renal do que análise da bioquímica sérica. Os índices de diagnóstico urinário são usados para avaliar a função renal e estimar a extensão da lesão renal (RADOSTITS *et al.*, 2002).

As concentrações de creatinina geralmente não são observadas até que haja aproximadamente 75% de perda de massa renal funcional. A concentração de urina anormal demonstra alteração quando 66% dos néfrons não são mais funcionais, portanto, a densidade urinária é um parâmetro mais sensível. A densidade urinária pode ser estimada usando a refratometria (14). Na injúria renal aguda (IRA), a azotemia estará presente, concomitantemente, com a densidade específica urinária, abaixo de 1,021. Nos casos de IRA, a urina não está sempre isostenúrica e a excreção fracionada de sódio juntamente com a relação GGT/creatinina estará aumentada. Em casos da DRC, a densidade urinária geralmente está na faixa isostenúrica (SMITH, 2006). É comum para bezerros hidratados uma densidade um

pouco inferior a 1.025, pois, ao contrário de outros neonatos, os bezerros jovens podem concentrar de forma mais eficiente a urina (GREGORY, 2003).

O diagnóstico precoce de lesão renal facilita o início de um tratamento apropriado e reduz a incidência de falha renal irreversível (SMITH, 2006).

Nos rins, a ureia é filtrada livremente através do glomérulo e difunde-se passivamente para fora dos túbulos a uma taxa que depende da taxa de fluxo da urina através deles. (TURNWALD, 1983).

A maioria dos animais com insuficiência renal tem hiperfosfatemia e normocalcemia ou hipocalcemia. Alterações no metabolismo cálcio-fósforo no animal urêmico resultam de um conjunto complexo de eventos. Quando o índice de filtração glomerular está reduzido a menos de 25% do normal, ocorre hiperfosfatemia. Isso resulta em redução do cálcio ionizado no sangue, o que estimula a secreção do hormônio da paratireoide, causando reabsorção de cálcio e fósforo do osso através da osteólise osteocítica. Essas alterações no metabolismo cálcio-fósforo tornam-se mais graves em decorrência da redução na capacidade do rim lesado em hidroxilar o 25-hidroxicolecalciferol ao metabólito mais ativo, 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol), resultando em decréscimo na absorção intestinal do cálcio. A produção de calcitriol é inibida mais ainda pela hiperfosfatemia (CARLTON; McGAVIN, 1998).

## 2.6 ACHADOS PATOLÓGICOS

Quando néfrons são perdidos por causa de lesão, túbulos restantes podem sofrer hipertrofia compensatória em uma tentativa de manter a função renal global. Em muitas situações de necrose das células epiteliais tubulares, particularmente como uma resposta à toxina, o epitélio tubular tem uma grande capacidade de regenerar-se e contribuir para a restauração da função, uma vez que a membrana basal tubular permanece intacta. Lesões graves ou a perda das membranas basais tubulares, como ocorre após lesão isquêmica, resulta em necrose e perda dos segmentos tubulares, falha na reparação funcional e perda permanente da função de todo o néfron, apesar do potencial de hiperplasia epitelial tubular (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

No exame macroscópico, o reconhecimento de lesão tubular aguda tóxica em geral é fácil. Entretanto, inicialmente o córtex apresenta-se edemaciado, mogno-pálido a bege com a superfície capsular ligeiramente translúcida, lisa e fina. A

superfície de corte do córtex renal está saliente e excessivamente úmida; as estriações estão diminuídas ou acentuadas por estrias radialmente orientadas, opacas e esbranquiçadas, presumivelmente relacionadas com o estágio da necrose, com necrose de coagulação sendo responsável pelas estriações brancas. A medula está pálida ou difusamente congesta (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

A lesão tubular aguda resulta de uma nefrotoxina ou isquemia. Ambos os insultos caracterizam-se por edema celular, picnose, cariorrexia e cariólise. Subsequentemente à necrose nefrotóxica, há desprendimento do epitélio necrótico para a luz dos túbulos. As membranas basais permanecem intactas e atuam como um suporte para ocorrer regeneração tubular. A isquemia pode resultar em tubulorrexia. As células epiteliais necróticas são descamadas para a luz tubular, a membrana basal é rompida e ocorre infiltração de macrófagos e proliferação de fibroblastos. O resultado é a fibrose com atrofia tubular (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

### 3 RELATO DE CASO

#### 3.1 CASO 1

Um bovino (*Figura 1*), fêmea, Nelore, três meses, 60 Kg, proveniente da cidade de Remígio-PB foi atendido no Hospital Veterinário da UFPB, em maio de 2015 com histórico de que há 15 dias apresentava quadro de diarreia que foi tratada com a associação de trimetoprim com sulfametoxazol. O animal havia sido vermifugado há dois meses com três mL de ivermectina (Ivomec®), e a alimentação era apenas leite. O proprietário administrou dez ml de flunixin meglumine e oxitetraciclina, mas não observou resultado positivo e aplicou seis mL de benzilpenicilina com diidroestreptomicina e piroxicam (Pronto Pen®), SID, durante dez dias e o animal melhorou do quadro de diarreia.

Figura 1: Bovino Nelore apresentando letargia.



Fonte: Simões, 2015.

Ao exame físico, o animal encontrava-se apático, com mucosas pálidas, desidratação de 10% e com presença de úlceras na cavidade oral (palato). Em

urinálise realizada no dia em que o animal chegou ao Hospital Veterinário, foi observada densidade no valor de 1.005, pH 6, glicosúria (+), proteinúria (+), presença de grande quantidade de células renais e aglomerado de hemácias e cilindros. Os demais parâmetros vitais se encontravam dentro do padrão de normalidade. O atendimento inicial consistiu na reposição hidroeletrólítica com administração de dez litros de fluido em 24h, por via enteral.

Figura 2: Presença de úlcera na cavidade oral em região de pulvino dentário.



Fonte: Simões, 2015.

Foram realizadas outras duas avaliações de urina e as principais alterações foram na densidade com valores entre 1.005 e 1.010, sendo os valores de referência 1.025-1.045, pH 6, sendo os valores de referência entre 7,4-8,4, proteinúria (+), e sangue oculto (+).

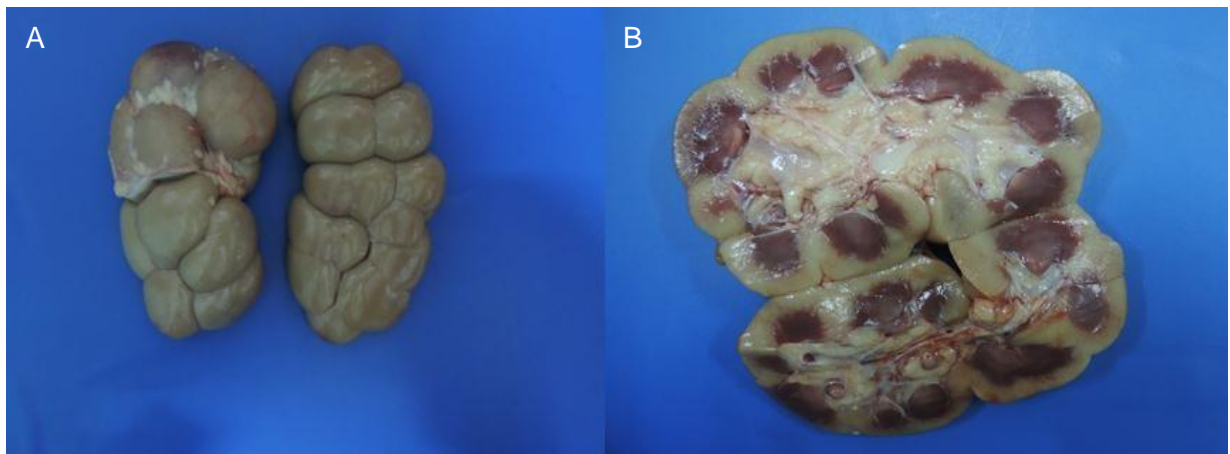
Além dos cuidados básicos de manutenção do animal como alimentação com dois litros de leite ao dia dividido em duas vezes foi instituído um protocolo de tratamento com cinco mg/kg de enrofloxacina, SID, durante cinco dias, 20 ml de Cobalsan®, SID, durante três dias. O quadro clínico do paciente foi se agravando, e



após cinco dias começou a apresentar um novo quadro de diarreia. As mucosas variavam de pálidas a cianóticas e desidratação de 10%. Sendo adicionados ao protocolo de tratamento dois litros e meio de solução hidroeletrólítica por via enteral, SID, e dez gramas de sulfa por via enteral, SID, durante três dias. Após mais quatro dias além dos sintomas anteriores, o animal encontrava-se em decúbito lateral e veio a óbito.

O animal foi encaminhado ao setor de patologia animal e os principais achados de necropsia foram palidez difusa e acentuada de mucosas. Conteúdo fibrinoso e amarelado nas articulações dos membros torácicos e pélvicos. Presença de líquido amarelado na cavidade abdominal. Pulmões úmidos e brilhantes, com grande quantidade de líquido espumoso na luz de brônquios e bronquíolos. Os lobos cranioventrais apresentavam secreção fibrinopurulenta (broncopneumonia). Ambos os rins estavam difusamente pálidos. Na histopatologia, os túbulos renais apresentavam acentuada vacuolização. Muitas células tinham núcleos picnóticos, com citoplasma marcadamente eosinofílico. Havia perda de células da parede dos túbulos para o interior do lúmen (cilindros granulosos). Ocasionalmente túbulos exibiam regeneração epitelial e, cilindros hialinos foram observados especialmente na camada cortical.

Figura 3: (A) palidez difusa acentuada bilateral. (B) palidez de cortical e congestão de região medular.



Fonte: Lucena, 2015.

### 3.2 CASO 2

Um bezerro, fêmea, sem raça definida, dois meses de idade, 34 Kg, proveniente do Setor de Bovinocultura da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), foi atendido no Hospital Veterinário da UFPB, em fevereiro de 2018, com queixas principais de desidratação e anemia há aproximadamente sete dias. O proprietário relatou que encontrou o animal apático e com apetite seletivo, alimentando-se apenas de leite e criado em regime extensivo, reduzindo seu consumo de leite gradativamente. No dia seguinte, ao visitar o animal, o proprietário observou a presença de carrapatos e aplicou três mL de diaceturato de diminazeno (Ganaseg®) e 17,6 mg/kg de oxitetraciclina (Oxitrat LA®), após a medicação, houve melhora parcial do apetite, porém os demais sinais permaneceram.

Figura 4: Bovino mestiço com baixo escore corporal e apresentando apatia..



Fonte: Simões, 2018.

Ao exame físico, identificou-se apatia, desidratação moderada (8%), mucosas pálidas, pelos eriçados, região perineal suja de fezes, presença de secreção catarral em narina e epífora bilateral. Os parâmetros fisiológicos encontravam-se dentro do padrão de normalidade. Foi instituído tratamento com antibióticos devido às

secreções nasais e sinais de diarreia, havendo posteriormente substituição dos antimicrobianos utilizados inicialmente por enrofloxacina. Três avaliações hematológicas, duas bioquímicas séricas e três urinálises foram realizadas ao longo do período de internamento.

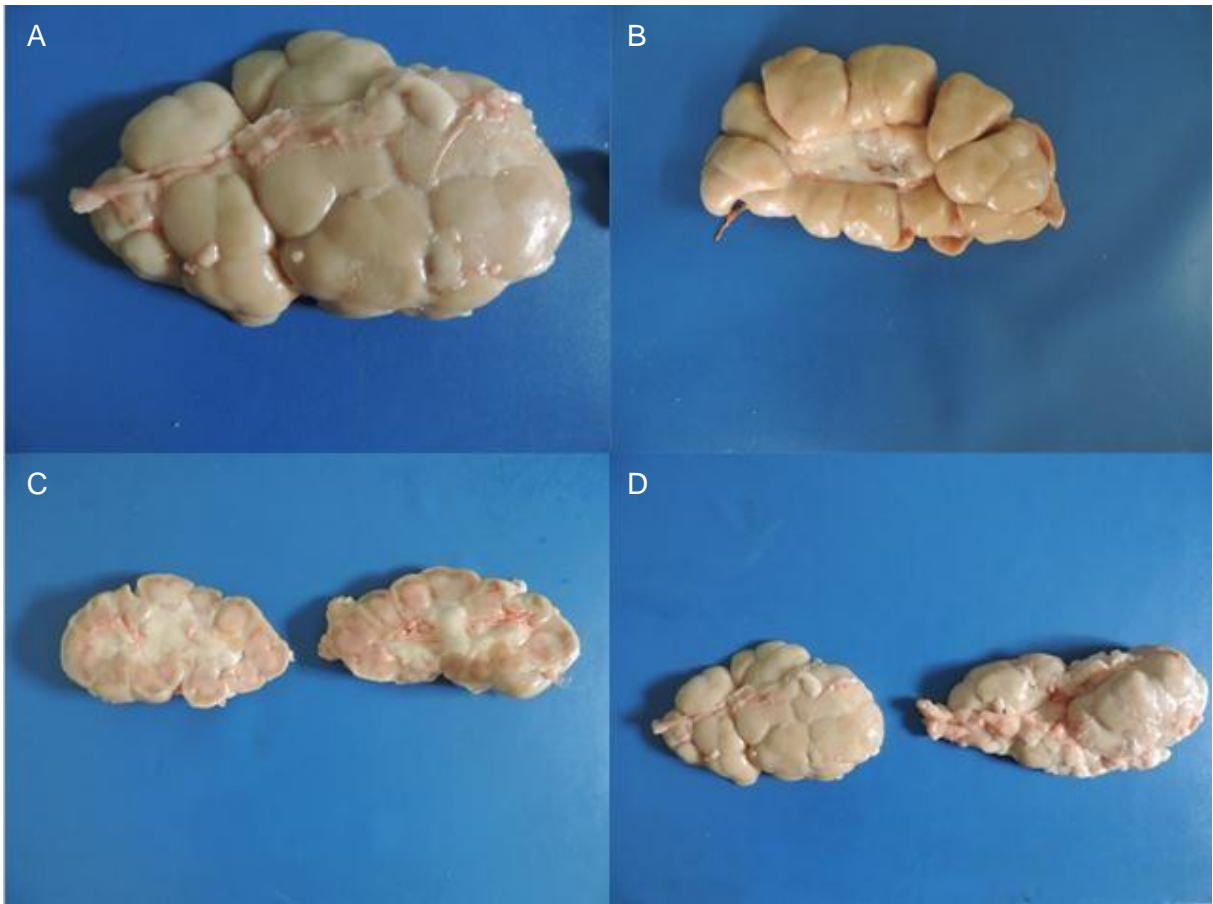
Em todos os hemogramas identificou-se hematócrito baixo (entre 16% e 20%), sendo os valores de referência para a espécie 24% a 46%. Observou-se também trombocitose ( $1.390 \times 10^9/L$  a  $3.361 \times 10^9/L$ ), sendo os valores de referência  $42 \times 10^9/L$  a  $72 \times 10^9/L$ . No leucograma observaram-se leucocitose ( $18 \times 10^9/L$  a  $33,6 \times 10^9/L$ ), sendo os valores de referência  $4 \times 10^9/L$  a  $12 \times 10^9/L$  (THRALL *et al.*, 2015).

Na avaliação da bioquímica sérica, as alterações observadas foram hipoalbuminemia (2,5 g/dL e 2,8 g/dL), sendo os valores de referência 3,3 g/dL a 3,5 g/dL. Observou-se também aumento de ureia (119 mg/dL e 180 mg/dL) e creatinina (3,1 mg/dL e 5 mg/dL), sendo os valores de referência 42,8 mg/dL a 64,2 mg/dL, para a ureia, e 1 mg/dL a 2 mg/dL para a creatinina.

Na análise da urina as principais alterações observadas nos três exames foram a densidade, com valores entre 1.006 e 1.008, sendo os valores de referência 1.025-1.045, pH 5, sendo os valores de referência entre 7,4-8,4, e proteinúria (+), e sangue oculto (+).

Após 12 dias de internamento, o animal começou a apresentar poliúria, sendo a urina de aspecto transparente e em grande volume. Apresentou também crepitação na ausculta pulmonar e na região cardíaca, além de sons crepitantes sincrônicos com som cardíaco. Após a internação, o animal não respondeu ao tratamento instituído, sendo apresentando agravamento do quadro, evoluindo para o decúbito. O prognóstico desfavorável fez com que levasse à indicação de eutanásia.

Figura 5: Rim bovino. (A) vista convexa apresentando palidez difusa acentuada. (B) vista côncava apresentando palidez difusa acentuada de lóbulos e hilo. (C) corte longitudinal demonstrando palidez e perda da relação corticomedular. (D) acometimento bilateral.

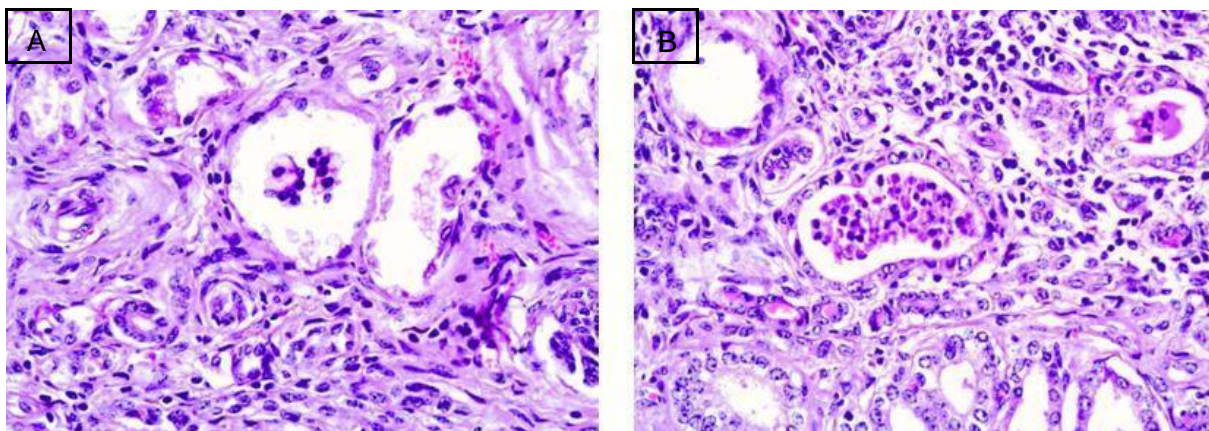


Fonte: Lucena, 2018.

Na necropsia observou-se mucosa oral pálida, presença de líquido na cavidade abdominal, rins difusamente pálidos e atrofiados. Na histopatologia dos rins foram observados numerosos túbulos, demonstrando ausência de células com presença de cilindros granulosos e grande quantidade de células necróticas na luz. Foram também identificados túbulos em processo de regeneração e interstício apresentando extensas áreas de fibrose.



Figura 6: Numerosos túbulos demonstram ausência de células. Na luz dos túbulos são vistos cilindros granulosos e grande quantidade de células necróticas. Notam-se túbulos em processo de regeneração. O interstício apresenta extensas áreas de fibrose.



Fonte: Lucena, 2018.

### 3.3 CASO 3

Um bezerro, macho, Nelore, três meses de idade, 33 Kg, proveniente do município de Cacimba de Dentro-PB foi atendido no Hospital Veterinário da UFPB em julho de 2018 com a queixa de ataque por cães na região dos membros, sendo atingidas as articulações do carpo esquerdo e tarso direito e que houve artrite séptica. O proprietário relatou também que a articulação do tarso estava drenando secreção purulenta, e o mesmo fez uma incisão na articulação para drenagem. Fez administração de penicilina com estreptomicina (Agrovet®), penicilina com estreptomicina e triancinolona (Cantrimol®) e oxitetraciclina (Oxitrat LA®), porém não observou resultado positivo. Também foi relatado que na propriedade a cura do umbigo dos bezerros não era realizada de forma eficiente e que a alimentação do paciente consistia em leite, palma forrageira (*Opuntia cochenillifera*) e torta de algodão.

Ao exame físico, o animal encontrava-se apático, em decúbito esternal esquerdo permanente, apresentava baixo escore corporal, desidratação moderada de 8%, mucosas róseas e vasos episclerais levemente engurgitados. Os parâmetros vitais se encontravam dentro do padrão de normalidade, porém na ausculta pulmonar foram identificadas áreas de silêncio e presença de estertores. Na palpação da região umbilical havia aumento de volume firme e presença de miíase.

Na palpação do tarso lesionado foi identificado aumento de sensibilidade, áreas crepitantes e ponto de drenagem de secreção purulenta. Havia também contratura do tendão calcâneo. O carpo esquerdo apresentava ferida ulcerativa e déficit de movimentação de extensão.

Foi solicitado um exame radiográfico e no mesmo foi observada perda da conformação óssea com áreas escleróticas e radioluscentes em ossos cárpicos e metacárpicos, indicando osteoartrite severa. Perda da conformação óssea de ossos társicos, áreas escleróticas e áreas radioluscentes em ossos társicos e tíbia, também indicavam osteoartrite severa. Na região epifisária e metafisária de fêmur havia reação periostal. Fratura patológica e tentativa de formação de calo ósseo em linha fisária distal de tíbia foi identificada.

Foi realizada uma avaliação hematológica e a única alteração identificada foi uma severa trombocitose ( $3.244 \times 10^9/L$ ), sendo os valores de referência  $42 \times 10^9/L$  a  $72 \times 10^9/L$ .

O animal veio a óbito no dia seguinte à sua chegada ao hospital veterinário e foi encaminhado ao setor de Patologia Animal da instituição. As alterações identificadas foram enfisema subcutâneo, palidez difusa e acentuada de mucosas oral, conjuntival e subcutânea. No sistema respiratório, os pulmões apresentaram áreas avermelhadas e macias nos lobos craniais, superfície ventral (broncopneumonia cranioventral discreta). O fígado apresentava-se discretamente aumentado de volume e os intestinos difusamente avermelhados, sendo na histologia, identificado moderado infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, plasmócitos e ocasionais macrófagos. No rúmen identificou-se vacuolização na membrana basal até a camada córnea e ulceração multifocal no epitélio papilar. Os rins estavam difusamente pálidos. O epitélio tubular apresentava acentuada vacuolização e perda de células da parede do túbulo para o interior do lúmen (cilindros granulados); ocasionais túbulos exibiam regeneração epitelial e cilindros hialinos foram observados, especialmente na camada cortical. As articulações apresentavam áreas focalmente extensas de ulceração, associada à lise óssea e material supurativo em permeio (osteólise e osteomielite supurativa).

## 4 DISCUSSÃO

Após a realização da avaliação clínica, análise dos exames laboratoriais e os achados de nefropatia tóxica aguda, ficou demonstrado que os três bezerros possuíam clínica da doença renal.

No atendimento inicial, os animais apresentavam sinais de desidratação de leve a moderada, que é caracterizada quando a perda de líquido no organismo torna-se maior que a quantidade ingerida, cuja consequência leva à diminuição do volume sanguíneo circulante com posterior queda no aporte aos diferentes tecidos. A manifestação da desidratação deve-se ao comprometimento da conservação de água através da reabsorção pelos túbulos contorcidos proximais, mecanismo contracorrente da alça de Henle, atividade do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos distais e do gradiente de ureia na medula em que o sistema tubular é capaz de absorver até 99% da água do filtrado glomerular (McGAVIN; ZACHARY, 2009).

As mucosas pálidas demonstradas nos três animais em diferentes momentos da enfermidade podem estar associadas à insuficiência renal. A principal causa de anemia na doença renal é a deficiência de produção da eritropoietina (EPO) por lesão das células peritubulares renais, e sua prevalência aumenta à medida que ocorre diminuição da função renal (FAILACE, 2009). A EPO tem a função de estimular a produção de hemácias sempre que o número dessas estiver baixo ou esteja ocorrendo algum grau de hipóxia tecidual, e devido ao fato da secreção hormonal de eritropoietina não estar adequada, caracteriza a anemia como arregenerativa extrínseca (THRALL *et al.*, 2015).

As alterações laboratoriais não serão observadas até que um número suficiente de néfrons esteja incapacitado de exercer sua função e os remanescentes não forem capazes de compensar tal perda (SMITH, 2006), porém se a doença for grave o suficiente e os néfrons remanescentes não conseguirem mais compensar tal disfunção, ocorrerão proteinúria, hipoalbuminemia e, possivelmente, ascite e edema (THRALL *et al.*, 2015).

A hipoalbuminemia demonstrada nas avaliações de bioquímica sérica indica que os néfrons remanescentes não estavam conseguindo compensar por hiperfunção os que foram perdidos, fazendo com que a albumina fosse perdida junta ao ultrafiltrado no glomérulo (THRALL *et al.*, 2015). Devido ao seu tamanho reduzido e baixo peso molecular a albumina é prontamente filtrada por meio de defeitos na

membrana basal glomerular (SMITH, 2006). A presença de líquido na cavidade abdominal deve-se à glomerulonefrite, pois a interrupção de qualquer componente do aparelho de filtração glomerular pode resultar na perda da capacidade discriminatória vital de filtrar as proteínas, levando a consequências como baixa pressão plasmática oncótica devido à perda de albumina na urina (SMITH, 2006).

Os níveis elevados de creatinina demonstrados nas avaliações de bioquímica sérica indicam que há lesão renal, pois a concentração plasmática de creatinina acima dos valores de normalidade indica que mais de 75% da massa renal não está funcionando adequadamente para excreção da mesma (THRALL *et al.*, 2015). Na insuficiência renal crônica (IRC), há comprometimento na excreção de solutos tóxicos não voláteis, com consequente elevação das concentrações plasmáticas de todos os catabólitos, derivados principalmente do metabolismo proteico, caracterizados pelo aumento de ureia e creatinina (AJZEN; SCHOR, 2005). Os elevados níveis de ureia observados devem-se ao fato de que a ureia é a principal forma de eliminação dos grupos amino derivados dos aminoácidos e responde por mais de 90% dos componentes nitrogenados da urina. A mesma é livremente filtrada pelos glomérulos, e, em presença de diminuição da taxa de filtração glomerular ocorre sua retenção (MEYER; HARVEY, 1998).

As diversas avaliações de densidade demonstraram severo grau de isostenúria. Em casos de doença renal crônica, a densidade urinária geralmente encontra-se na faixa isostenúrica (SMITH, 2006), que como marcador urinário reflete a inabilidade renal em concentrar a urina. Esse achado pode ser uma das primeiras manifestações clínicas da DRC (McGROTTY, 2008). Outras variáveis observadas nas avaliações de urina nos três animais, que levam à suspeita de perda da função renal, incluem proteinúria, cilindrúria, hematúria renal, alterações do pH urinário e glicosúria renal (POLZIN *et al.*, 2005). Em condições normais, não há glicose na urina, pois toda a carga filtrada de glicose é reabsorvida no túbulo contorcido proximal (FINCO, 1995). O pH reduzido deve-se à acidose tubular renal característica na insuficiência renal crônica causada por fármacos (GUO e NZERUE, 2002).

Conforme Smith (2006), a poliúria demonstrada em um dos casos apresentados pode estar presente em quadros de insuficiência renal, quando a função tubular está prejudicada.



A suspeita clínica de insuficiência renal foi reforçada pela poliúria, baixa persistente da densidade urinária, mesmo o animal tendo sinais moderados de desidratação, azotemia e presença de células renais e de transição na sedimentoscopia da urina.

Os danos aos rins puderam ser confirmados a partir da avaliação dos achados macroscópicos e microscópicos, caracterizados por palidez difusa e atrofia, onde numerosos túbulos apresentaram ausência de células e presença de grande quantidade de células necróticas no lúmen tubular, além de áreas extensas de fibrose. Na injúria crônica ocorre perda excessiva de células tubulares, perda do potencial de regeneração e substituição por tecido fibroso (NEWMAN, S. J *et al.*, 2009). Os rins desempenham papel importante na biotransformação de muitas drogas e tóxicos. Essa biotransformação geralmente resulta na formação de metabólitos menos tóxicos e outros mais tóxicos, que podem danificar as células tubulares (SANTOS, 2016).

A necrose tubular apresentada resulta de uma nefrotoxina ou isquemia. Ambos os insultos causam necrose tubular aguda caracterizada por edema celular, picnose, cariorrexia e cariólise. Subsequentemente à necrose nefrotóxica, há desprendimento do epitélio necrótico para a luz dos túbulos. As membranas basais permanecem intactas e atuam como um suporte para ocorrer regeneração tubular. A isquemia pode resultar em tubulorrexia. As células epiteliais necróticas são descamadas para a luz tubular, a membrana basal é rompida e ocorre infiltração de macrófagos e proliferação de fibroblastos. O resultado é a fibrose com atrofia tubular (McGAVIN; ZACHARY, 2009). Através da união do histórico clínico dos animais, aliado aos achados de necropsia ficou constatado que os três animais possuíam nefrose tóxica exógena induzida por nefrotoxinas farmacológicas, visto que diversos princípios ativos foram usados para corrigir enfermidades neonatais, provenientes de falhas no manejo sanitário do rebanho, dentre elas destacam-se as onfalites, diarreia neonatal e a broncopneumonia.

O uso do anti-inflamatório não esteroideal utilizado (flunixin meglumine) age na inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX), tanto central quanto periféricamente, interferindo assim, na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2, prostaciclina e tromboxanos. As prostaglandinas têm ação vasodilatadora, o que é de extrema importância para que não haja aumento da resistência pré-glomerular, garantindo a manutenção da taxa de filtração glomerular e da preservação do fluxo

sanguíneo renal (RANG; DALE, 2007). Essa vasodilatação atua como uma contrarregulação de mecanismos, como a atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, culminando com uma compensação para assegurar o fluxo adequado ao órgão. O uso de AINEs inibe esse mecanismo, podendo resultar em vasoconstrição aguda e isquemia medular, que podem levar a uma lesão renal aguda (BATLOUNI, 2010; BURUKOGLU, 2016; EJAZ, 2004).

O uso da estreptomicina em um dos casos está relacionado com as lesões renais, pois os aminoglicosídeos são eliminados pelo filtrado glomerular sem serem metabolizados, podendo se acumular e danificar principalmente as células dos túbulos proximais, causando destruição da borda em escova e disfunção lisossomal, com consequente necrose tubular (SANTOS, 2016).

A sulfonamida que foi utilizada para tratamento do quadro de diarreia também causa danos renais, nomeadamente falha renal aguda através da formação de cálculos renais e obstrução do trato urinário, ou, embora mais raramente, através de nefrite intersticial aguda, necrose tubular, ou ainda por vasculite generalizada (CATALANO-PONS *et al.*, 2004). Esse metabólito é um ácido fraco que pode precipitar quando o pH da urina é inferior a sete, formando assim, os cálculos renais (DUSSEAU *et al.*, 2009). Além disso, o epitélio dos túbulos proximais e da cápsula de Bowman sofre intensa degeneração hidrópica. A nefrotoxicidade da sulfonamida se intensifica nos animais desidratados como foi relatado nos três casos (SANTOS, 2016).

## 5 CONCLUSÃO

O uso indiscriminado de diferentes fármacos que possuem potencial nefrotóxico quando usados em dosagens inadequadas foram os responsáveis pelo surgimento das lesões renais nos três casos relatados. As lesões são produto do tratamento inadequado de processos mórbidos desenvolvidos em bezerros por falhas nas condições higiênico-sanitárias dos rebanhos de origem.

O diagnóstico só foi possível de ser estabelecido através da união do histórico dos pacientes, exame clínico, laboratoriais, necroscópicos e histopatológicos.

Para que novos casos sejam prevenidos se faz necessário que além do uso correto dos fármacos nefrotóxicos citados, sejam também instituídas medidas preventivas em relação aos processos mórbidos desencadeantes.

## REFERÊNCIAS

AJZEN, H. & SCHOR, N. **Guia de medicina ambulatorial e hospitalar de nefrologia**. 2.ed. São Paulo: Manole, 2005.

BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais**. Arq Bras Cardiol, 2010.

BURUKOGLU D, BAYCU C, TAPLAMACLOGLU F, SAHIN E & BEKTUR E. **Effects of nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on stomach, kidney, and liver of rats**. Toxicol Ind Health, 2016.

CARLTON, W. W. & McGAVIN, M. D., **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 1998.

CATALANO-PONS, C., BARGY, S., SCHLECHT, D., TABONE & M., ULLNSKI, T. **Sulfadiazine-induced nephrolithiasis in children**. Pediatr Nephrol, 2014. pp 928-931.

CONFER, A. W. & PANCIERA, R. J. **Sistema urinário**. In: CARLTON, W. W.; McGAVIN, M. D. **Patologia veterinária especial de Thomson**. 2.ed. São Paulo: Artmed, 1998.

CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. cap. 41.

DUNN, J. K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2001. pp. 123, 165, 166,169,

DUSSEAUULT, B., Croce, K. & Pals, V. **Radiographic characteristics of sulfadiazine urolithiasis**. Urology, 2009. Pp. 928-929.

EJAZ, P; BHOJANI, K. & JOSHI, V. R. **NSAIDs and kidney**. Índia: J Assoc Physicians, 2004. 52:632-40.

FAILACE, R. **Hemograma:** manual de interpretação. 5.ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.

FANOS, V. & CUZZOLIN, L. **Causes and manifestations of nephrotoxicity.** Comprehensive Pediatric Nephrology, J Assoc Physicians, pp. 1003-1016.

FEITOSA, F. L. F. & BENESI, F. J. **Semiologia Veterinária:** a arte do diagnóstico. 3.ed. São Paulo, Roca: 2014.

FINCO, D. R. **Applied physiology of the kidney.** In: Osborne CA, Finco DR, editors. **Canine and feline nephrology and urology.** Baltimore: Lea & Febiger; 1995. p. 2.946.

GREGORY, C. R. **Urinary system.** In: Latimer KS, Mahaffey EA, Prasse KW, editors. Duncan & Prasse's veterinary laboratory medicine clinical pathology. 4th edition. Iowa: Iowa State Press; 2003. pp. 231–259.

GRUNDER, H. D. **Sistema urinário.** In: ROSENBERGER. **Exame clínico dos bovinos.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. pp. 229-240.

GUO, X. & NZERUE, C. **How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity.** 2002. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69(4), pp. 289-312.

JERICÓ, Márcia Marques (org.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária.** Elsevier Brasil, 2014.

KONIG, H. E. & LIEBICH, H. G. **Anatomia dos animais domésticos.** 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

L. C. JUNQUEIRA E CARNEIRO & J. CARNEIRO. **Histologia básica.** 12.ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LOPEZ-NOVOA, J., QUIROS, Y., VICENTE, L., MORALES, A, LOPEZ-HERNANDEZ, J. **New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view.** *Kidney International*, 79, 2011. pp 33-45.

M. DONALD MCGAVIN, JAMES F. ZACHARY. **Bases da patologia em veterinária.** 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

MCGAVIN M. D. & ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária.** 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

McGROTTY, Y. **Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats.**

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho, *et al.* **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais.** *Revista de Medicina de Ribeirão Preto.* São Paulo. vol. 43, n.4, p. 382- 390, jun./2010

MEYER, D. J. & HARVEY, D. J. **Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis.** Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. P.373.

MICHELIN, Aparecida de Fátima, *et al.* **Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxygenase-2: celecoxib e rofecoxib.** *Revista Ciência Médica.* Campinas: 2006. vol. 15, n. 4, jul-ago.

NEWMAN, S. J.; CONFER, A. W. & PACIERS, R. J. **Sistema urinário.** In: MC GAVIN, M. D.; 39

NICHOLS, R. **Polyuria and Polydipsia Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 833, 2001.

NOTOMI, M.K. *et al.* **Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica no período de 1999 a 2002.** Bras. J. Vet. Anim. Sci. v.43, suplemento, p.12-22, 2006.

OLIVEIRA, J. P., Cipullo, J. P. & Burdmann, E. A. **Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos.** *braz J Cardiovasc Surg*, 21(4), 206. pp. 444-452.

POLZIN, D. J. *et al.* **Chronic kidney disease.** In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine.** St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. pp.1756-1785.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. **Dietary Management of Canine Renal Failure.** In: BREITSCHWERDT, E.B. **Nephrology and urology.** 1.ed. New York: Churchill Livingstone, 1986. pp.151- 176.

QUIROS, Y., Vicente, L., Morales, A., Lopez-Hernandes, J. & Lopez-Novoa, J. **Na integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin.** *Toxicological Sciences*, 119(2). 2010. pp. 245-256.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C. & HINCHCLIFF, K. W. **Clínica Veterinária:** Um tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RANG H. P & DALE M. M. **Farmacologia.** 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REECE, W.O. **Dukes - Fisiologia dos animais domésticos.** 13.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

ROUSSEL, A. J; WHITNEY, M. S. & COLE D. J. **Interpreting a bovine serum chemistry profile:** part II. *Vet Med* 1997;92(6):559–66.

SANTOS, R. L., ALESSI, A. C. **Patologia veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p.856.

SILVA, MARIA DO CARMO SALES. **Estudo retrospectivo das enfermidades de ruminantes diagnosticadas no hospital veterinário da Universidade Federal da Paraíba**. Trabalho de conclusão de curso [graduação] - Universidade Federal da Paraíba, Areia: 2018.

SMITH, B. P. **Medicina interna de grandes animais**. 3.ed. Barueri: Manole, 2006.

THRALL, MARY ANNA. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. [et. al.]; tradução Alexandre Barros Sobrinho. [et. al.]. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

TURNWALD G. H. & TROY G. C. **Hypoglycemiad part I: carbohydrate metabolism and laboratory evaluation**. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 1983; 5(11):932–8.

VERLANDER, J. W. **Fisiologia e metabolismo gastrointestinal**. In: KLEIN, B. G. **Cunningham tratado de fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2014.